



INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA: POTENCIAL DE LOS CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Autora: Andrea Horta Reques
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense.



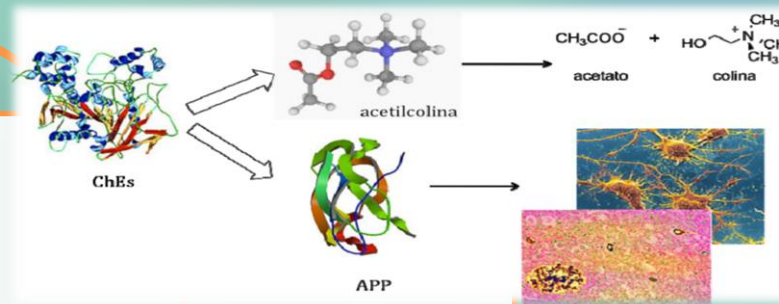
1 Introducción

La EA es un desorden neurodegenerativo, complejo, irreversible y debilitante. Hasta el momento no existe ninguna terapia profiláctica, ni ningún tratamiento etiopatogénico que cure esta enfermedad. Afecta a gran parte de la población y es la causa más común de demencia en la población senil.

- Desequilibrio entre la formación y la eliminación de depósitos extracelulares insolubles de péptido A β .
- A β produce daño celular, activa microglia.
- \uparrow Respuesta inflamatoria

Cascada amiloide

- **Hiperfosforilación proteína-Tau**
- A β activa las quinasas GSK3 β y CDK5 \uparrow Fosforilación de la proteína Tau.
- Formación de ovillos neurofibrilares intracelulares; muerte neuronal.



- Liberación excesiva de Glutamato; daño oxidativo.
- Bajos niveles de ACh.
- Implicación de AChE.

Alteración sináptica



2 Objetivos

La finalidad de este trabajo es revisar el tratamiento actual de la enfermedad con los fármacos utilizados hoy en día y presentar el sistema endocannabinoide como nueva diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer.

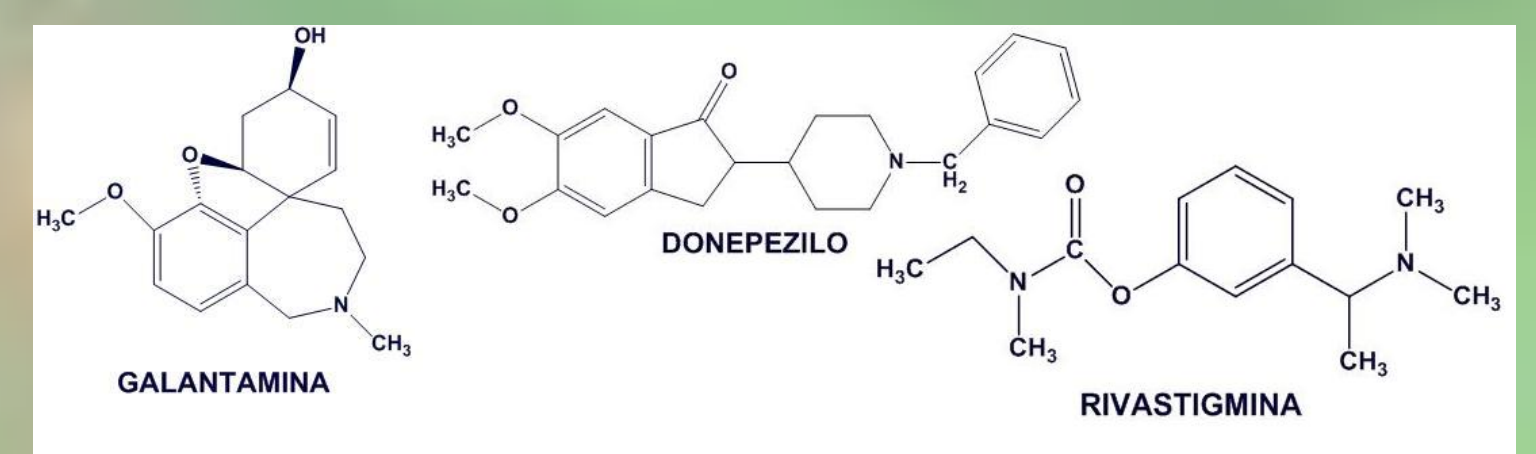
3 Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando diversas bases de datos entre las que destacan: Pubmed, Medline, Google Scholar, además de la Aemps, y la guía farmacoterapéutica de la Enfermedad del Alzheimer. Se seleccionaron aquellos artículos más recientes que comprendieran los últimos 10 años.

4 Resultados y discusión

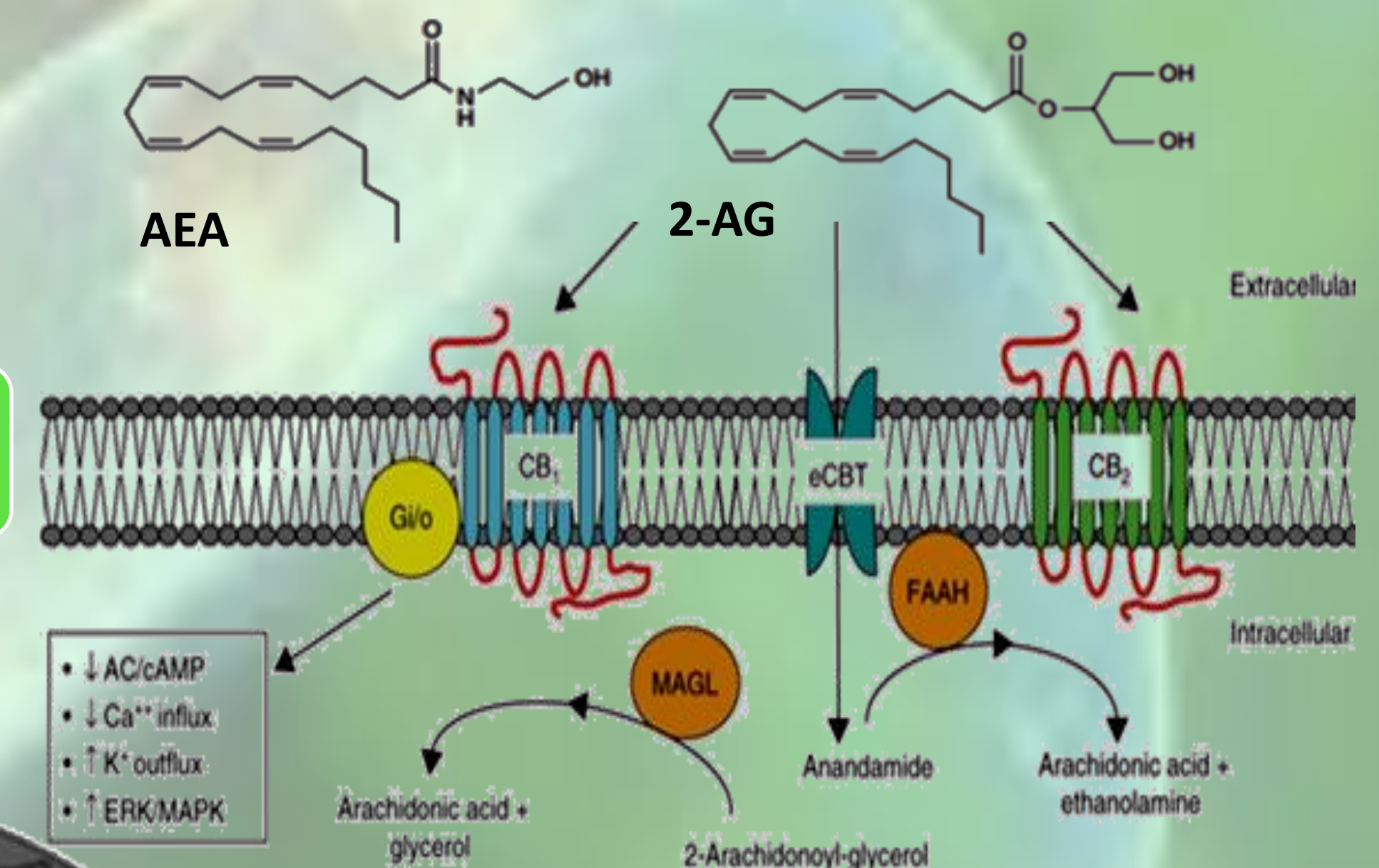
	Donepecilo	Rivastigmina	Galantamina
Mecanismo	Reversible pseudorreversible	Reversible competitivo	Reversible mixto no competitivo
Metabolismo	Hepático	Periférico renal	Hepático (75%) y Renal /25%)
Interacciones	Muchas	Relajantes musculares	Relajantes musculares, digoxina, α -bloqueantes
Efectos secundarios	Nauseas, vómitos, diarreas, anorexia y pérdida de peso		
Contraindicaciones	Asma, EPOC, bradicardia, enfermedad del seno, úlcera gastroduodenal activa, anestesia.	Asma, EPOC, bradicardia, enfermedad del seno, úlcera gastroduodenal activa, anestesia.	Asma, EPOC, bradicardia, enfermedad del seno, úlcera gastroduodenal activa, anestesia.

Tratamiento actual de la EA



La **Memantina** actúa como antagonista del receptor NMDA, suele utilizarse en combinación con iAChE y se utiliza en la EA de grado moderado a severo.

Sistema cannabinoide

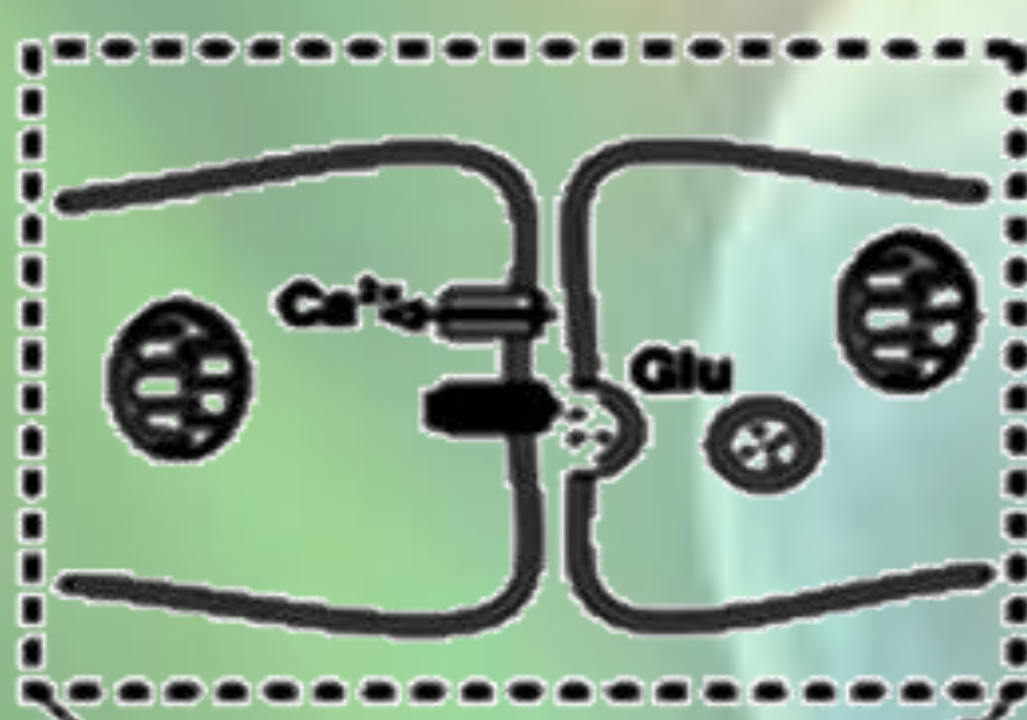


Modulación de la neurotransmisión

- \uparrow La disponibilidad de la ACh a través de la inhibición de la AChE.
- Frena a la acumulación de A β por unión a PAS y CAS
- \downarrow La entrada de calcio y por tanto la liberación de glutamato
- HU-211 actúa como inhibidor estereoselectivo de NMDA, induciendo un efecto neuroprotector.

Efecto sobre A β

- \uparrow Eliminación de A β por estimulación de receptor CB2.
- \downarrow Acumulación de manera indirecta.



Efecto sobre proteína Tau

- \downarrow La fosforilación mediante estimulación de CB2.
- \downarrow La actividad de las Tau quinasas

Efecto sobre la mitocondria

- \downarrow La producción de ROS y la peroxidación de lípidos.
- \downarrow Los niveles de N, iNOS, p38.
- \uparrow Los niveles de superóxido dismutasa.
- \downarrow Estrés oxidativo.

Astrocitos

Modulación de la neuroinflamación

- \downarrow Activación de microglías y la producción de citoquinas.
- Estimula la producción de especies antiinflamatorias.

Otros efectos

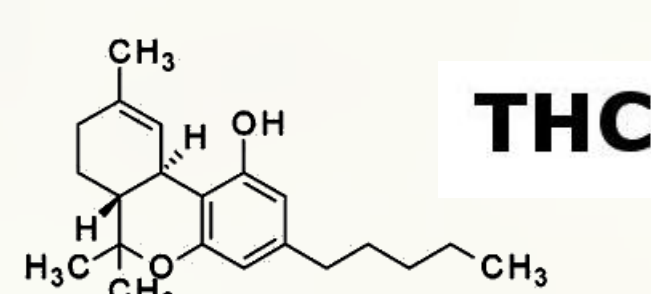
- \downarrow Apoptosis y \uparrow Neurogénesis
- \downarrow La agitación y agresividad.
- Mejora el deterioro cognitivo
- \uparrow El apetito.

Microglia

5 Conclusiones

- EA es un problema devastador cuya terapia actual no es eficaz. Es concebible que una **terapéutica eficaz considere múltiples dianas**.

- Los cannabinoides:
- \downarrow Neuroinflamación, apoptosis evocada por A β .
- \uparrow La disponibilidad de ACh
- Frenan la amiloidogénesis (THC)



- Los cannabinoides ofrecen un **enfoque multifacético, terapia segura y de bajo coste**. Ahora el reto es establecer su verdadero potencial.

6 Bibliografía

- Agis-Torres, M. Sollhuber, M. Fernández, J. M. Sánchez-Montero. 2014. disease. Current neuropharmacology 12 (1), 2-36.
- J. Fernández-Ruiz. 2012. Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? Revista Neurología; 54: 613-28.
- E. Aso, I. Ferrer. 2014. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. Front Pharmacol, 5, 1-11.
- V. A. Campbell, A. Gowran. 2007. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? British Journal of Pharmacology, 152(5), 655-662.